

VII. STRESZCZENIE

Astma oskrzelowa jest heterogenną chorobą cechującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Charakteryzuje się występowaniem takich objawów jak duszność, świszczący oddech, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel o zmiennej częstości i nasileniu, związanych z utrudnieniem przepływu powietrza wydychanego przez drogi oddechowe.

Z uwagi na powszechnie występujące wśród dzieci chorych na astmę oskrzelową objawy powysiłkowe, ocena skuteczności różnych schematów leczenia powysiłkowego skurczu oskrzeli, ma duże znaczenie w praktyce klinicznej. Spośród dostępnych glikokortykosteroidów wziewnych stosowanych w leczeniu astmy idealnym pod względem właściwości farmakokinetycznych wydaje się być cyklezonid. Celem badania, przeprowadzonego u dzieci chorych na astmę oskrzelową z powysiłkowym skurczem oskrzeli, była ocena skuteczności ośmiotygodniowego leczenia przeciwastmatycznego z zastosowaniem cyklezonidu, formoterolu i montelukastu sodu w różnych schematach z uwzględnieniem wpływu leczenia na przebieg kliniczny astmy, maksymalne obniżenie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej i pole pod krzywą wydechową przepływ-objętość mierzone podczas wystandaryzowanej próby prowokacji oskrzeli wysiłkiem fizycznym oraz stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym.

Do badania włączono 80 osób obojga płci w wieku 12-18 lat chorujących na astmę oskrzelową, zgłaszających objawy powysiłkowe, będących pacjentami Poradni Alergologicznej WSS im. M. Kopernika w Łodzi. Było to badanie randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo. Na wizycie wstępnej pacjenci i ich opiekunowie byli informowani o celu badania, sposobie jego przeprowadzenia oraz sposobie odnotowywania objawów astmy w karcie

samooceny. Uzyskano pisemną zgodę na udział w badaniu, a następnie przeprowadzono badanie ogólnolekarskie. Pacjenci byli również poproszeni o zaprzestanie stosowania β_2 -mimetyków krótko działających na 6 godzin, β_2 -mimetyków długo działających na 24 godziny, a leków przeciwhistaminowych 21 dni przed pierwszą wizytą. Na wizycie pierwszej przeprowadzono badanie ogólnolekarskie oraz wystandaryzowaną próbę prowokacji oskrzeli wysiłkiem fizycznym na bieżni ruchomej, a dodatkowo przed i po próbie oznaczano stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym. Pacjenci byli poproszeni o wypełnianie karty samooceny objawów astmy przez tydzień poprzedzający wizytę drugą. Na wizycie drugiej (po 4 tygodniach) przeprowadzono badanie ogólnolekarskie, wykonywano nieswoistą próbę prowokacji oskrzeli metacholiną oraz dokonywano analizy kart samooceny objawów astmy. Następnie pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z czterech grup (po 20 pacjentów) przyjmujących: cyklezonid w dawce dobowej 160 μg (grupa Cic 160), cyklezonid w dawce dobowej 320 μg (grupa Cic 320), cyklezonid w dawce dobowej 160 μg w połączeniu z montelukastem sodu (grupa Cic+LTRA) lub cyklezonid w dawce dobowej 160 μg w połączeniu z formoterolem (grupa Cic+LABA). Pacjenci zostali poproszeni o odstawienie dotychczasowego leczenia przeciwastmatycznego i stosowanie zaleconych preparatów od dnia wizyty 2 przez 8 tygodni, do dnia poprzedzającego wizytę 3 oraz o codzienne wypełnianie karty samooceny. W ciągu całego badania pacjenci mogli stosować salbutamol doraźnie. Na wizycie trzeciej (po 8 tygodniach leczenia) powtórzono procedury z wizyty pierwszej.

Wykazano, że u dzieci chorych na astmę oskrzelową, zgłaszających objawy powysiłkowe, ośmiotygodniowe leczenie cyklezonidem w dawce dobowej 320 μg (grupa Cic 320), cyklezonidem w dawce 160 μg w połączeniu z formoterolem (grupa Cic+LABA), ale również cyklezonidem w dawce dobowej 160 μg w monoterapii (grupa Cic 160), redukuje codzienne objawy astmy. W odniesieniu

do zmian w zakresie parametru FEV₁ badanego w teście prowokacji oskrzeli wysiłkiem fizycznym, istotne statystycznie zmniejszenie maksymalnego spadku FEV₁ uzyskano w grupach Cic 320, Cic+LABA oraz Cic+LTRA. Istotne zmniejszenie stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym zaobserwowano jedynie w grupie leczonej cyklezonidem w dawce dobowej 320 µg.

Monoterapia cyklezonidem w dawce dobowej 320 µg była najbardziej skuteczna w leczeniu powysiłkowego skurczu oskrzeli u dzieci chorych na astmę. Leczenie skojarzone cyklezonidem w dawce dobowej 160 µg z β₂-mimetykiem długo działającym spowodowało ustąpienie objawów powysiłkowych, jak również negatywizację próby wysiłkowej. Dołączenie leku antyleukotrienowego do cyklezonidu wpłynęło jedynie na zmianę maksymalnego spadku FEV₁ podczas próby prowokacji oskrzeli wysiłkiem fizycznym.

W badaniu wyodrębniono dwie grupy pacjentów: z dodatnim wynikiem próby wysiłkowej oraz z ujemnym wynikiem próby wysiłkowej, ale z obecnością objawów powysiłkowych. Wykazano, że u pacjentów, u których wystandaryzowana próba prowokacji wysiłkiem fizycznym wywołała jedynie objawy kliniczne, ośmiotygodniowe leczenie skojarzone cyklezonidem w dobowej dawce 160 µg z lekiem antyleukotrienowym lub z β₂-mimetykiem długo działającym (grupy Cic+LTRA i Cic+LABA) spowodowało ustąpienie objawów powysiłkowych.

Podsumowując, badanie wykazało, że leczenie cyklezonidem jest skuteczne u dzieci chorych na astmę oskrzelową z objawami powysiłkowego skurczu oskrzeli, a podwojenie dawki cyklezonidu poprawia kontrolę astmy i powoduje ustąpienie objawów powysiłkowych. Ponadto zaobserwowano, że leczenie cyklezonidem w dawce dobowej 320 µg spowodowało zmniejszenie nasilenia zapalenia w drogach oddechowych, co ma szczególne znaczenie u dzieci chorych na astmę. Powyższe obserwacje sugerują, że zastosowanie cyklezonidu w dawce dobowej 320 µg u dzieci

z rozpoznaną astmą i powysiłkowym skurczem oskrzeli spowoduje największe korzyści kliniczne. Zastosowany schemat badawczy umożliwił ocenę skuteczności różnych schematów leczenia z użyciem cyklezonidu u dzieci chorych na astmę z objawami powysiłkowymi z uwzględnieniem wpływu terapii na objawy kliniczne, nadreaktywność oskrzeli badaną w teście nieswoistej prowokacji wysiłkiem fizycznym oraz na stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym. W prezentowanym badaniu zastosowano innowacyjne podejście do oceny efektywności leczenia w dwóch grupach chorych – z dodatnim wynikiem próby wysiłkowej oraz z obecnymi objawami powysiłkowymi i ujemną próbą wysiłkową. Uzyskane wyniki sugerują, że takie diagnozowanie dzieci jest istotne z punktu widzenia wyboru schematu leczenia.

VIII. SUMMARY

Asthma is a heterogeneous disease characterised by chronic airway inflammation. Typical symptoms are: dyspnoea, wheezing, chest tightness and cough with a variable frequency and severity related to the difficulty of exhaled air flow.

Due to prevalent occurrence of post-exercise symptoms in asthmatic children, the assessment of the effectiveness of different antiasthmatic treatment patterns has clinical significance. Among inhaled glucocorticosteroids in the treatment of asthma, ciclesonide seems to be ideal due to its pharmacokinetic properties. The purpose of the study performed in asthmatic children with post-exercise induced symptoms, was to assess the effectiveness of 8-week treatment with ciclesonide, formoterol and montelukast and to evaluate its impact on clinical symptoms, the maximum percentage decrease in FEV₁ after intensive exercise effort and fractional nitric oxide in exhaled breath.

Eighty asthmatic adolescents with post-exercise symptoms, aged 12-18, both sexes, patients of Allergic Outpatient Clinic, were enrolled. This was randomized, double-blind, placebo-controlled trial. At preliminary visit all subjects and their caregivers were informed about the purpose of the study, the manner of its conduct and were instructed how to fill in self-assessment questionnaires referring to asthma symptoms. Then physical examination was performed. Patients were also asked about antiasthmatic and antihistamine drugs withdrawal (SABA minimum 6 hours, LABA minimum 24 hours, antihistamines minimum 21 days before the next visit). At visit 1 patients underwent physical examination and exercise treadmill challenge was performed. Moreover, before and after the exercise treadmill challenge, fractional exhaled nitric oxide and pulmonary function tests were performed. The subjects were also asked to fill in self-

assessment questionnaires during the next week. At visit 2 (after 4 weeks) physical examination and methacholine challenge testing were performed and the analysis of self-assessment questionnaires scores was carried out. At the same visit patients were asked about discontinuation of the previous antiasthmatic treatment and randomly assigned to 4 groups (each group of 20 patients) treated with: ciclesonide 160 µg daily (Cic 160 group), ciclesonide 320 µg daily (Cic 320 group), ciclesonide 160 µg combined with montelukast (Cic+LTRA group) or ciclesonide 160 µg combined with formoterol (Cic+LABA group). The treatment of patients lasted 8 weeks until the next visit. They were also asked to fill in self-assessment questionnaires regularly. All patients were advised to use salbutamol “as needed” during the treatment period. At visit 3 (after 8-week treatment), all procedures which were performed at visit 1, were repeated.

The study indicated that in asthmatic children with post-exercise symptoms, 8-week treatment with ciclesonide 320 µg daily (Cic 320 group), ciclesonide 160 µg combined with formoterol (Cic+LABA group) but also with ciclesonide 160 µg daily in monotherapy, decreased daytime symptoms. The decrease in the maximal fall in FEV₁ as measured in the exercise treadmill challenge reached the level of significance in Cic 320, Cic+LABA and Cic+LTRA groups. Significant decrease in FE_{NO} level was observed only in the group treated with ciclesonide 320 µg daily.

Monotherapy with ciclesonide 320 µg daily was the most effective in asthmatic children with post-exercise symptoms. Ciclesonide 160 µg daily combined with LABA resulted in reduction of post-exercise symptoms and negativisation of exercise challenge test. LTRA as an additional drug combined with ciclesonide 160 µg daily resulted only in the maximal fall in FEV₁ as measured in the exercise treadmill challenge.

In the study 2 different groups of patients were identified: patients with the exercise treadmill challenge induced bronchoconstriction and patients

with the exercise treadmill challenge induced clinical symptoms only. The analysis revealed that 8-week treatment with ciclesonide 160 µg daily combined with LTRA or LABA (Cic+LTRA and Cic+LABA groups) in patients with clinical symptoms only, resulted in negativisation of post-exercise symptoms.

In conclusion, the study revealed that in asthmatic children with post-exercise symptoms, treatment with ciclesonide is effective, and doubling the dose of ciclesonide improves asthma control and reduces post-exercise symptoms. Moreover, treatment with ciclesonide 320 µg daily decreased the airways inflammation which is crucial in asthmatic children. These observations suggest that treatment with ciclesonide 320 µg daily in children with asthma and post-exercise symptoms, has the greatest clinical benefit. Testing scheme applied in this study allowed to assess the effectiveness of different antiasthmatic treatment patterns with ciclesonide, in asthmatic children with post-exercise symptoms, including its impact on clinical symptoms, bronchoconstriction as measured in the exercise treadmill challenge and the fractional nitric oxide level. In the study an innovative approach to evaluate the effectiveness of treatment was demonstrated in 2 groups of patients – with the exercise treadmill challenge induced bronchoconstriction and with the exercise treadmill challenge induced clinical symptoms only. Based on the results of the study, the above outlined diagnosing pattern is relevant for the proper antiasthmatic treatment choice.